

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 87 回議事録

1. 日時 平成 20 年 1 月 29 日（火） 15:00～15:24

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品（フルニキシメグルミン有効成分とする牛の注射剤
（フォーベツト 50 注射液））の再審査について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、青木専門委員、井上専門委員、今井専門委員、
今田専門委員、小川専門委員、寺岡専門委員、寺本専門委員
頭金専門委員、戸塚専門委員、中村専門委員、山崎専門委員、吉田専門委員

(委員)

見上委員長、小泉委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、
猿田評価調整官、増田課長補佐、井上係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（平成 20 年 1 月 28 日現在）

資料 2 (案) 動物用医薬品評価書 フルニキシメグルミンを有効成分とす
る牛の注射剤（フォーベツト 50 注射液）

資料 3 (案) 動物用医薬品評価書 ベンゾカイン

参考資料

6. 議事内容

○三森座長 定刻となりましたので、ただいまから、第 87 回「動物用医薬品専門調査会」会合を開催いたしたいと思います。

本日は、江馬専門委員、下位専門委員、津田専門委員、林専門委員が御欠席でございまして、13 名の専門委員が御出席です。

それでは、議事に入りたいと思います。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第 87 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より、議事、資料などの確認をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、資料の御確認です。

まず、本日の議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料 1 「意見聴取要請（平成 20 年 1 月 28 日現在）」ということで、本日現在で意見の求められている案件がここに示されております。

資料 2 「(案) 動物用医薬品評価書 フルニキシメグルミンを有効成分とする牛の注射剤（フォーベット 50 注射液）」でございます。

資料 3 「(案) 動物用医薬品評価書 ベンゾカイン」でございます。

資料の確認については、以上です。不足の資料等ございますか。

資料の確認は、以上です。

○三森座長 それでは、議題 1 に入らせていただきます。動物用医薬品に係る食品健康影響評価です。

まず、事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。フルニキシメグルミンを有効成分とする牛の注射剤（フォーベット 50 注射液）についてです。資料 2 になります。

まず、5 ページでございます。

「1. 主剤」は、フルニキシメグルミンでございます。フルニキシメは通常可溶化のためフルニキシメグルミンとして使用されております。

「2. 効能・効果」は、牛の細菌性肺炎における解熱、消炎でございます。

「3. 用法・用量」は、1 日 1 回、体重 1 kg 当たりフルニキシメとして 2 mg を 1 ～ 3 日間静脈内に投与する。

食用に供するためにと殺する前 10 日間または搾乳する前 60 時間は使用禁止期間とされております。

「4. 添加剤等」は、17行目にありますように、分散剤としてジエタノールアミン、保存剤としてフェノール、安定化剤としてエデト酸ナトリウムとナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、溶剤としてプロピレングリコールが使用されております。

「5. 開発の経緯」は、フルニキシメグルミンにつきましては、非ステロイド性消炎鎮痛剤ということで、解熱、鎮痛、消炎作用を有しております。フルニキシメグルミンを主剤とする注射剤、顆粒あるいは錠剤及びペースト剤につきましては、馬、牛、豚及びイヌを対象として広く世界各国で用いられております。

日本におきましても、フルニキシメグルミンを有効成分とする注射剤は馬、イヌでも承認されておまして、本製剤につきましては、2003年6月に牛の解熱消炎剤として輸入承認されております。承認より2年が経過したということで、再審査申請が行われたということでございます。

32行目からは「II. 安全性に係る知見の概要」でございます。

「1. ヒトに対する安全性」ということで、36行目になりますが、フルニキシメグルミンについては、FDAにおきましては $0.72 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、EMAでは $6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日のADIが設定されております。JECFAにおいては評価されておられません。我が国におきましては、フルニキシメグルミンのADI $9.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と残留基準値が設定されております。

安定化剤として用いられますエデト酸ナトリウム、溶剤のプロピレングリコールにつきましては、過去に動物用医薬品の添加剤としての観点から検討されております。

11行目ですが、分散剤のジエタノールアミンや安定化剤として用いられるナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレートはいずれもヒトの医薬品として使用されている。保存剤として使用されるフェノールは殺菌消毒剤として19世紀から使用されており、飲水投与による発がん性試験において発がん性は示さないとされております。

「2. 安全性に対する研究報告」ということで、調査期間中のMEDLINE等を含むデータベース検索の結果、安全性や既知の残留試験成績を否定するような報告は得られなかったとされております。

「3. 承認後の副作用報告」は、2年間にわたり412症例の調査が実施されておりますが、2症例に副作用（いずれも血便）が認められたということでございますが、いずれも無処置により回復しております。

また、供給開始から再審査までに使用成績とは別に血便4症例、アナフィラキシー様反応3症例が獣医師より報告されておりますが、いずれも無処置あるいは何らかの処置により回復しております。なお、このような血便などのアナフィラキシー様反応につきましては、使用上の注意に記載された既知の副作用であります。

「III. 食品健康影響評価」ですが、本剤の主剤であるフルニキシメグルミンにつきましては、

既に食品安全委員会において ADI が設定されている。これは 2006 年 12 月 14 日付けで、厚生労働省、農林水産省に通知しております。また、承認時から再審査調査期間中に認められた副作用はいずれも使用上の注意に記載された既知のものであり、ヒトに対する安全性を懸念させるものではないと考えられ、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられる。また、添加剤等につきましては、現在の使用状況や外国評価機関等における評価及び休薬期間を考慮すると、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

以上のことから、本製剤の主剤であるフルニキシンの ADI である以下の値を見直す必要はないものと考えられるということで、フルニキシン 0.0098mg/kg 体重/日としております。

フルニキシンについては、既に食品安全委員会で ADI が設定されておりまして、今回特に安全性に係る新たな知見の報告も認められないことから、主剤の ADI を見直す必要はないという案文になっております。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から御説明がありましたように、フルニキシンメグルミンを有効成分とする牛の注射剤（フォーベツト 50 注射液）についてでございますが、主剤のフルニキシンにつきましては、既に国内で ADI、MRL が設定されておるということでございます。今回、新たな安全性に係る知見は報告されていないということでございますが、ここまでにつきましては、質問、御意見などがありましたら、お願いしたいと思います。何かございますか。

どうぞ。

○今井専門委員 細かい点ですが、6 ページの 13 行目です。ジエタノールアミンあるいはナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレートはヒトの医薬品とありますが、医薬品添加物でしょうか。

○増田課長補佐 上からいきますと、添加物になります。

5 行目に「医薬品添加物」と書いていますので、そこに合わせて「添加物」の方がよろしいかと思えます。

○三森座長 そうすると、13 行目はどうなるのですか。

○増田課長補佐 「医薬品添加物として使用されている」になります。

○三森座長 一言入れるということですね。

ほかにごございますか。

副作用報告ですが、もともとこれは NASID ですので、プロスタグランジン合成阻害によって用量が上がりますと、消化管潰瘍などの副作用が発現しますね。従来から言われている副作用が出たと

いうことぐらいで、新たに安全性に問題があるようなことはほとんどないということでございます。

○増田課長補佐 4行目が「動物用医薬品の添加剤」で、5行目が「医薬品添加物」と表現が混在しているので、そこは確認させてください。

○三森座長 整理していただくということですね。

ほか、ございませんでしょうか。なければ、再審査に係る評価をまとめたいと思いますが、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○寺本専門委員 4ページの要約は、まだこれからですか。

○三森座長 4ページの要約については、どうしますか。

○増田課長補佐 お願いします。

○寺本専門委員 12行目の「ことから」が宙に浮いていると思います。

○増田課長補佐 「このことから」ですね。

○三森座長 これはどうなるのですか。「無視できるものと考えられることから」ですか。

○増田課長補佐 これは添加剤のことを言っているのです。

○三森座長 では「ことから」は要らないのですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 「以上のことから」ですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 ほか、要約はよろしいですか。

なければ、まとめさせていただきたいと思います。

幾つか修文するところがございますが、フルニキシメグルミンを有効成分とする牛の注射剤（フォーベット 50 注射液）の再審査に係る食品健康影響評価については、本調査会において審議を行った結果、本製剤が適切に使用される限りにおいて、ヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

また、既に日本において ADI が設定されており、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられることから、現在の ADI を見直す必要性はないと考えられるということで、資料 2 を基にいたしまして、報告書を取りまとめたいと思っております。事務局は、作業をよろしく願いいたします。

○増田課長補佐 わかりました。本日いただきました内容につきまして、座長に御相談させていただきながら、事務局で内容を修正しまして、各専門委員の先生方に御確認させていただきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

本案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられました意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて、改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いたします。

○三森座長 それでは、議題2「その他」になりますが、事務局から何かございますか。

○増田課長補佐 先月の12月18日の確認評価部会におきまして、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に従って、ベンゾカインが審議されまして、評価書(案)がとりまとめられましたので、御報告いたします。それが資料3になります。

まず、2ページを御覧いただきたいと思います。

「審議の経緯」ということで、2007年12月18日第3回動物用医薬品専門調査会確認評価部会で御審議いただいております。

4ページからが評価書の内容になります。

「1. 用途」は、鎮静・麻酔剤でございます。

「2. 有効成分の一般名」は、ベンゾカインでございます。

「6. 構造式」は、ここに書いてあるような形になっております。

4～5ページにかけて「7. 使用目的および使用状況等」が書かれておりますが、牛、羊、豚、馬につきましては局所麻酔剤として、またアワビなどの魚介類などに鎮静・麻酔剤として使用されております。

今回につきましては、EMA レポート、オーストラリア政府提示の資料を用いて食品健康影響評価を実施しております。

なお、日本では動物用医薬品としてベンゾカインは使用されていないということでございます。

評価に供しました試験でございますが、投与試験ということで、ニジマスやナマズなど、代謝、吸収、排泄などの試験が5～8ページにかけて実施されております。

それから、残留試験ということで、これも主に魚になりますが、オオクチバス、シマスズキ、ブルーギル、ナマズ等で実施されております。その辺が8～10ページにかけて記載されております。

毒性試験としましては、急性毒性試験の結果が10ページに記載されております。18行目になりますが、ウサギに対して経口のLD₅₀が146mg/kg体重、ラットに対しては3,042mg/kg体重、マウスに対しては2,500mg/kg体重ということで、ラット、マウスに関しては急性毒性は低いということです。報告されている最も低い毒性量は幼児における直腸経由の12mg/kgで、メトヘモグロビン血症を引き起こしたということでございます。

「3. ヒトにおける知見」ということで、26行目にありますが、局所麻酔薬として50年以上使用されています。

7行目からですが、治療用量に伴う最初の副作用は過敏症とメトヘモグロビン血症であるが、通常の治療用量であれば一般的ではない。

少量の摂取（通常の治療用量）であればほとんどの患者は無症状で、生死に関わるようなことはまれであるということでございます。

「4. その他の知見」ということで、EMEA、オーストラリアの機関であるAPVMAの知見を整理させていただいておまして、EMEAでは、やはりデータが限られているということで、ADIを設定することはできないとされております。しかしながら、ベンゾカインが個々に動物に使用されるものであり、その頻度は低いとか、代謝が早いといった理由から、局所麻酔薬として使用される限りにおいてはMRLは設定する必要はないとしております。

また、APVMAにおきましてもやはりADIは設定できないとされておりますが、検出限界値のMRLと500度・日という、水温と継続した日にちを掛け合わせるということで出す数字なのですが、この休薬期間が保証されれば、ヒトがベンゾカインに暴露される可能性は極めて低いとされておりまして、それで休薬期間を守れば、生産物中の残留は無視できるということをおっしゃっております。

ただ、直接接触、吸入することの危険性から、使用許可、添付文書等で細かく取扱い上の注意は喚起しているということでございます。

こういったことから、12ページの4行目「Ⅲ. 食品健康影響評価」ですが、ベンゾカインは十分な毒性試験結果が得られていないため、ADIの設定はできないが、ヒト用医薬品及び動物用医薬品として長い歴史があり、体内の排泄は早いとされている。

1) ベンゾカインは使用機会が限局している。2) 投与後、短時間の食用と殺は考えにくい。3) 使用頻度が低いということが考えられる。また、魚類への鎮静/麻酔薬として使用する場合、EU、オーストラリアでは余裕のある休薬期間を設定しており、ベンゾカインについては適切に使用される限りにおいては、ヒトが食品を通じて継続的に摂取する可能性は事実上ないものと考えられる。

これらのことを踏まえると、ADIは設定できないが、ベンゾカインは適正に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられるとしております。

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準の見直しを行う際に確認することとするとしております。

以上が確認評価部会での評価状況でございます。この内容について、特段御意見がないようでしたら、本評価案を食品安全委員会に報告いたしまして、意見募集の手続に入らせていただきたいと思いますと考えております。

以上でございます。

○三森座長 ただいま事務局から御説明がありましたように、ベンゾカインですが、先月開催されました確認評価部会におきまして審議が既になされまして、その審議結果に基づいて、評価書(案)が作成されているということでございます。特段の御意見がなければ、食品安全委員会に報告したいと思っておりますが、12ページまでで、御質問、御意見などがございましたらお願いしたいと思います。いかがでしょうか。

ないようでしたら、このベンゾカインにつきましては、資料3を基にいたしまして、報告書を取りまとめたいと思います。各専門委員の先生方におかれましては、必要に応じまして、御意見を賜る場合もあるかと思いますが、そのときはよろしくお願いたします。

事務局、作業をよろしくお願いたします。

○増田課長補佐 わかりました。本案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集手続きをいたします。意見募集で寄せられました意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて、改めて調査会にお諮りしたいと思っておりますので、よろしくお願いたします。

○三森座長 そのほか、ございませんでしょうか。事務局から何かありますか。

○増田課長補佐 特にございません。

本日は、引き続き承認に係る案件の御審議をお願いしたいと思います。15時30分でよろしいでしょうか。

では、5分ほど休憩していただきまして、15時30分から始めたいと思います。その間に休憩と資料の準備をさせていただければと思います。

○三森座長 それでは、15時30分から非公開の部ということで、よろしくお願いたします。ありがとうございました。